

Desfoliantes. Agente Naranja. Otros agresivos químicos y su control

BARTOLOMÉ RIBAS OZONAS

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Introducción

Uno de los objetivos de este tema, es dar a conocer la naturaleza química, toxicología, peligrosidad y control del «agente naranja», orientado a la evaluación del impacto ambiental y humano de este compuesto y sus mezclas. Se trata de compuestos químicos, tóxicos, peligrosos, persistentes en el medio ambiente y bioacumulativos, es decir se acumulan en tejidos humanos y animales. De igual modo las dioxinas, subproductos de la síntesis del agente naranja, y de características más tóxicas que el anterior.

El agente naranja contiene varias estructuras cloradas del ácido fenoxiacético, importante herbicida, que posteriormente a su utilización como material de guerra en Vietnam se denominó agente naranja, debido a su transporte en bidones de ese color. Consiste en una mezcla de estructuras análogas del compuesto anteriormente señalado, y de otros compuestos todavía más tóxicos, las dioxinas. Estas, las dioxinas, minoritarias en la síntesis orgánica, son neurotóxicos de gran potencia, persistencia y peligrosidad por ser bioacumulativas. Existen otras sustancias químicas activas como compuestos desfoliantes o exfoliantes, que mencionaremos posteriormente algunos de ellos.

Este herbicida fue utilizado en la guerra de Vietnam entre 1960 al 71 y su apogeo fue en 1967-68, con la fumigación de unos 44 millones de litros, y está constituido por una mezcla de dos herbicidas 2,4-D (ac. 2,4-diclorofenoxiacético) y 2,4,5-T (ac. 2,4,5-triclorofenoxiacético) con mayor o menor presencia de impurezas de compuestos minoritarios dioxinas.

Vías de contaminación

El agente naranja, al igual que otros compuestos químicos industriales, de los que ha habido accidentes y su polución ha afectado manifiestamente a la población, irrumpen a través de las vías de contaminación conocidas (aire, agua, industriales y accidentales), en el ecosistema afectando al hombre, animales y plantas, con los consiguientes riegos para la sociedad y futuras generaciones. La inhalación a través del aire y la ingestión a través del agua constituyen las vías de contaminación mas importantes, algunos compuestos a través del contacto con la piel, siendo la primera en este caso, debido al uso en fumigación y la accidental acaecida en Seveso (Italia).

La humanidad está protegida por una serie de normas y legislaciones específicas emanadas de la OMS, OCDE, FDA, EFNA, etc. En vista de los numerosos accidentes habidos, la sociedad no debe permitir que vuelvan a ocurrir so cabo de mermar la vida futura en nuestro planeta. Por ello vienen mejorándose a través de Normativas y Directivas, con participación de la Unión Europea la legislación sobre la síntesis, manufactura, transporte y utilización de las sustancias químicas peligrosas. Los accidentes habidos justifican un estricto control y legislación, para evitar los posibles efectos en seres humanos y el impacto en el Ecosistema. Este tipo de compuestos químicos, principalmente los compuestos orgánicos persistentes (COPs) y los metales pesados tóxicos, ambos con un recambio (turnover) muy limitado, que escapan a su metabolismo y excreción. Son persistentes porque permanecen largamente en el ambiente, y bioacumulativos en los organismos vivos, porque son solubles en la grasa de los organismos vivos. Entre ellos existen numerosos compuestos herbicidas, insecticidas, plaguicidas, medicamentos humanos y veterinarios, y otros, sean o no autorizados y controlados.

Además del aire debemos mencionar la vía acuática, para compuestos persistentes es muy importante, porque estos contaminantes pueden alcanzar los niveles freáticos, manantiales, ríos y el mar. Pueden contaminar charcas, humedales, lagos y pantanos y revertir al hombre a través de los riegos y los alimentos. Su bioacumulación en los seres vivos es muy peligrosa porque atañe la cadena trófica o alimentaria desde el plancton, algas, peces pequeños y los predadores sucesivos hasta el hombre.

Análisis de riesgo

Un agente exfoliante por ser una sustancia activa, es peligrosa, debe estar sometida a un análisis de riesgo, pues ejercerá un impacto ambiental, es decir, debe conocerse completamente su peligrosidad para el ser humano y para el ambiente (ecosistema). Para ello debe conocerse la evaluación de la exposición y la evaluación de los efectos de su exposición en relación con las directivas OCDE y UE disponibles, para evitar a toda costa posibles accidentes, es decir, su prevención con medios humanos y tecnología actual.

El análisis de riesgo sirve para la total concienciación de su peligrosidad y la toma de decisiones en la prevención de posibles accidentes, efectos en los trabajadores y de la sociedad o poblaciones posiblemente expuestas. En la figura 1 se exponen los tres ámbitos que deben conocerse antes de aprobar y registrar una sustancia activa para ser autorizada, envasada y comercializada. Con ello es más factible conocer los riesgos que acarrea y su control, para su transporte, fabricación, manufactura, venta y aplicación para sus fines como herbicida, plaguicida o fitosanitario, con la consiguiente defensa para la exposición del operador, acompañantes y agricultores presentes.

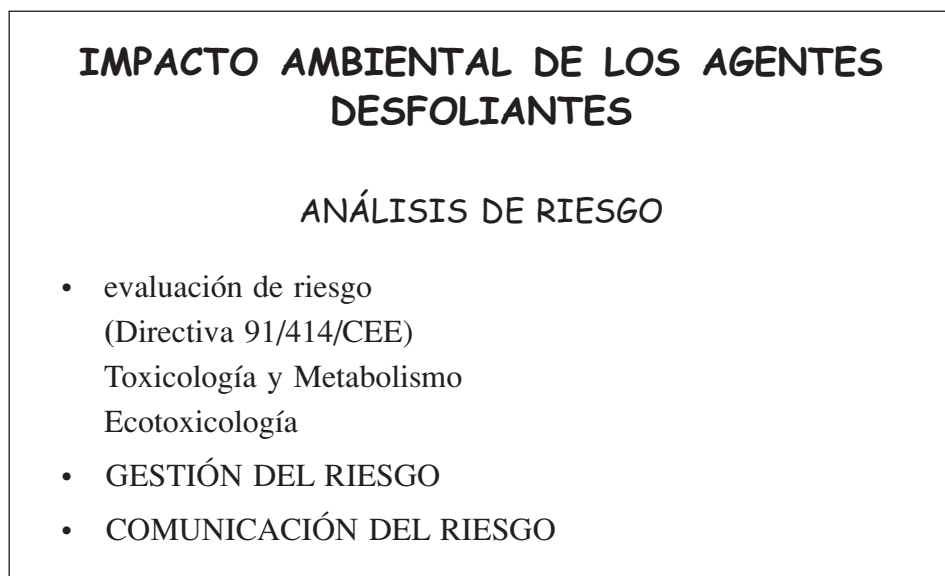


FIGURA 1. *Objetivos a conocer para la aprobación, registro y comercialización de una sustancia química activa como herbicida, plaguicida o fitosanitario.*

EVALUACIÓN DEL RIESGO. TOXICOLOGÍA Y METABOLISMO

- Naturaleza/ Cantidad/ Ruta.
- Toxicocinética: absorción/ distribución/ acumulación/ excreción y metabolismo.
- Toxicidad aguda: oral/ percutánea/ inhalación.
- Irritación: piel/ ojos.
- Sensibilidad: piel.
- Toxicidad a corto plazo: oral 28 y 90 días.

FIGURA 2. *Ámbitos de estudio para la autorización, registro y comercialización de una sustancia activa*

EVALUACIÓN DEL RIESGO. TOXICOLOGÍA Y METABOLISMO

- Genotoxicidad: in vitro/ in vivo/ células germinales - DNA.
- Toxicidad a largo plazo y carcinogenicidad: test de carcinogénesis.
- Toxicidad de la reproducción: 2 generaciones /desarrollo/ teratogénesis.
- Otros estudios de toxicidad: metabolitos/ otras vías/ inmunotox/ neurotox.
- Datos clínicos: personal fábrica/ casos clínicos/ intoxicaciones accidentales agrícolas.

FIGURA 3. *Ámbitos de estudio para la aceptación, registro y comercialización de una sustancia activa.*

EVALUACIÓN DEL RIESGO. ECOTOXICOLOGÍA

- Aves: Toxicidad oral aguda y corto plazo (OCDE 206).
- Organismos acuáticos: T a peces/ T c peces/ T embr (OCDE210)/ bioconcentración peces (OCDE 305E)/T a y c invertebrados (OCDE 202,parte II)/ensayo algas /organismos del sedimento/ plantas acuáticas.
- Artrópodos: T a abejas (guía EPPO 170)/2 esp sensibles /ácaro predador-parasitario.
- Lombrices de tierra: T a/ efectos subletales.
- Organismos del suelo no específicos.
- Otros organismos no específicos (fauna y flora).

FIGURA 4. •Ámbitos de estudio para la autorización, registro y comercialización de sustancias activas.

Naturaleza química

El agente naranja había sido utilizado en EE.UU. desde los años 60 como herbicida, en fumigaciones de grandes extensiones agrícolas y posteriormente durante la guerra de Vietnam. Se aplicó con el objeto de eliminar la densa vegetación tipo selva, con numerosos matorrales, que escondía fácilmente y pasaban desapercibidos los soldados enemigos. Se transportaba en bidones de color naranja como se indica anteriormente y observa en la figura 5, algunas estructuras moleculares se observan en la figura 6.



FIGURA 5. Medio de transporte de la «sustancia naranja» aplicada en Vietnam.

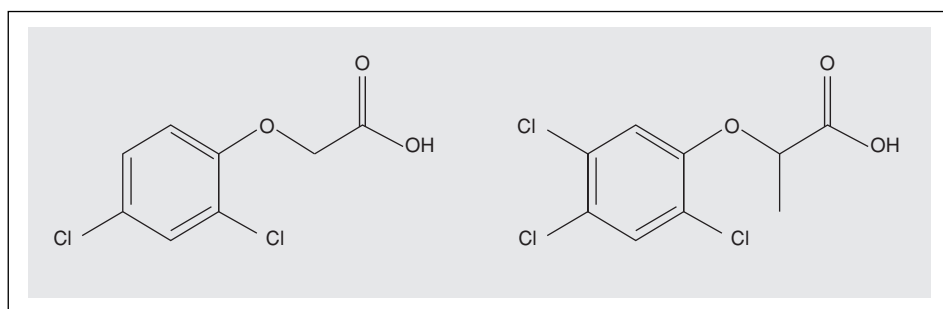


FIGURA 6. *Dicloro-fenoxi-acético y tricloro-fenoxi-propanoico.*

Epidemiología del agente naranja

El Comité encargado de gestionar y procesar información sobre efectos patológicos inducidos por el agente naranja, es el responsable de dis-

cernir si existe evidencia directa de efectos del agente naranja. Debe decidir, la existencia de interrelaciones entre diferentes trastornos y posibles agentes etiológicos implicados. Si existen otros problemas de salud incidentes, incluyendo trastornos de la reproducción y defectos de nacimiento, diferentes a la espina bífida, que pudieran atribuirse a la exposición del agente naranja. En ese sentido algunos estudios han mostrado una asociación entre la exposición al agente naranja y defectos de nacimiento en algunos sistemas del organismo. Un estudio realizado en Australia señaló la existencia de malformaciones y enfermedades en los niños de veteranos de guerra expuestos, que incluían el sistema nervioso central, el sistema óseo el sistema cardiovascular.

Tres estudios han sugerido la existencia de una asociación entre la exposición paterna a herbicidas y un aumento en el riesgo de presentar espina bífida. Estos son: a) el estudio sobre la experiencia adquirida en Vietnam, del Centro para el Control de Enfermedades (Center for Disease Control's Vietnam Experience Study); b) el estudio de efectos de nacimiento de CDC (CDC's Birth Defects Study), y c) el estudio Ranch Hand del personal de la Fuerza Aérea que participó en el programa de riego del y herbicida. Sin embargo, ningún estudio ha registrado todas las diferentes clases de defectos de nacimiento aportadas por 65.000 veteranos de guerra de Vietnam, quienes declararon ante la Corte de Justicia, la existencia de problemas de la reproducción durante la litigación del Agente Naranja.

En 1986, la ABDC (Association of Birth Defect Children) la Asociación de Niños con Defectos de Nacimiento, en colaboración con el Comité del Agente Naranja en Nueva Jersey, desarrolló un registro nacional para recopilar datos de interés toxicológico. El proyecto ha estado apoyado por donaciones de la Legión Americana, DAV y el Fondo de Ayuda a los Veteranos de Vietnam. El registro nacional de la ABDC sobre Defectos de Nacimiento y Problemas de Aprendizaje en las familias de los Veteranos de Vietnam actualmente tiene en su «base de datos» 1.800 casos de niños con defectos de nacimiento o incapacidades, comunicados por las familias de veteranos de la guerra de Vietnam. Los datos de dicho registro se han presentado al Comité de la Academia Nacional de la Ciencia y al Comité de Asuntos de los Veteranos (House Veterans's Affairs Committee). Se ha encontrado un patrón común de incapacidades pero se necesitan más casos.

Agente naranja y patología

En abril de 1995, la ABDC presentó datos sobre los hijos de 1.600 veteranos de Vietnam, al Comité de la Academia Nacional de la Ciencia, que recoge en un informe los efectos sobre la salud del agente naranja y su contaminante la dioxina. Los datos de la Asociación que aparecen en el Registro Nacional de Defectos de Nacimiento plantearon la posibilidad de que los hijos de los veteranos mostraban un patrón común de incapacidades consecuencia de haberse visto implicado el sistema inmune. Este patrón común incluía aumentos de infecciones crónicas y alergias; trastornos de la piel crónicos, problemas en el aprendizaje y atención, trastornos emocionales y de conducta; problemas de crecimiento, tumores, quistes, cáncer y otros síntomas de naturaleza inmunológica.

En 1995, la EPA (Environmental Protection Agency) Agencia de Protección Ambiental dio a conocer un informe de 200 páginas sobre la reevaluación de los efectos sobre la salud de la exposición a la dioxina. La EPA encontró que el sistema inmune y el sistema reproductor son los más sensibles a los efectos de la dioxina, y concluye que las alteraciones funcionales postnatales que implican la conducta, el aprendizaje y el desarrollo del sistema reproductor, parecen ser los efectos más significativos y sensibles a la exposición perinatal a la dioxina.

La exposición prenatal a la dioxina también causa una inhibición del desarrollo del timo. Esto puede inducir a una supresión de la función inmunológica a través de la alteración de las células T. La dioxina también puede causar cáncer a través de la supresión de la función inmune o promoviendo los efectos cancerígenos de otros compuestos. Incluso bajos niveles de exposición a la dioxina pueden tener como consecuencia un aumento de enfermedades bacterianas, virales, parasitarias y neoplásicas. El resumen agrega que el embrión humano puede ser muy susceptible de efectos a largo plazo de la función inmune por los efectos fisiológicos en los órganos sistémicos y en el útero de la TCDD (tetraclorodibenzo-p-dioxina, o «dioxina») y durante el desarrollo del tejido del sistema inmune.

La dioxina puede afectar las células embrionarias ectodérmicas durante el desarrollo del embrión, células que formarán mas tarde la piel, membranas mucosas, dientes y uñas. Algunos niños en la isla de Taiwan

que estuvieron expuestos a la dioxina antes del nacimiento, tienen trastornos en la pigmentación de la piel y en el crecimiento del cabello, dientes y uñas. Finalmente, presentan además un desarrollo psicomotor e intelectual disminuido.

La contaminación no se limita a las áreas de las inmediaciones de los accidentes, o focos de industriales de producción y polución, sino que, como otros agentes orgánicos persistentes son transportados a miles de kilómetros por medio de las corrientes de aire, y en consecuencia de convierten en contaminantes ubicuos globalmente en nuestro planeta. Si son agentes clorados afectan hasta la capa de ozono, siendo un grave peligro para el futuro de nuestro planeta. Actualmente todo ser humano contiene las moléculas que se liberan en cierta cantidad en alguna fuente de contaminación. La contaminación global es una realidad. Los animales silvestres se contaminan simultáneamente, y sus tejidos u órganos son un indicador de la contaminación humana. En las figuras 7 y 8 se relacionan los trastornos patológicos que induce el agente naranja, principalmente por sus impurezas o contenido en dioxinas, por ello se describirán en el apartado correspondiente a las dioxinas.

- Cloracné (durante el 1^{er} año).
- Linfoma no-Hodgkin.
- Sarcoma en tejido blando.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Porfiria cutánea tarda (en el 1er año).
- Mieloma múltiple.
- Cáncer de vías respiratorias: pulmón, laringe, traquea y bronquios.

FIGURA 7. *Efectos crónicos de la sustancia naranja en veteranos vietnamitas.*

- Cáncer de próstata.
- Neuropatía periférica pasajera aguda y subaguda (en primer año y reversible en dos).
- Diabetes tipo II.

EN HIJOS DE VETERANOS DE GUERRA

- Espina bífida (no oculta).
- Otros defectos congénitos.

FIGURA 8. *Otros efectos patológicos de la sustancia naranja en veteranos de guerra vietnamitas.*

En la figura 9 se representa el espectro infrarrojo del compuesto 2,4,5-triclorofenoxiacético, y en la figura 10 el espectro de masas del mismo compuesto en la sustancia naranja. Mientras que en las figuras 11 y 12 se representan los respectivos espectros del compuesto 2,4-diclorofenoxiacético del agente naranja.

El agente naranja utilizado en EE.UU. antes de su aplicación como material de guerra en Vietnam, donde se requerían grandes cantidades de producto, era elaborado en pequeñas cantidades. Su petición para usos agrícolas era según demanda en pequeñas proporciones, y contenía impurezas en cantidad de 50 nanogramos dioxina/ Kg de producto comercial. Sin embargo, como producto para ser utilizado en la guerra contenía 50 microgramos dioxina/ Kg, es decir, tres órdenes de magnitud superior, lo que producía una contaminación mil veces superior que cuando era utilizado en fumigación como herbicida en agricultura. La diferencia estriba también, en que los aplicadores agrícolas van convenientemente protegidos, según Directivas y legislación vigente, mientras que en la guerra los tóxicos inciden directamente sobre las poblaciones humanas. La dioxina es el 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) (figura 13).

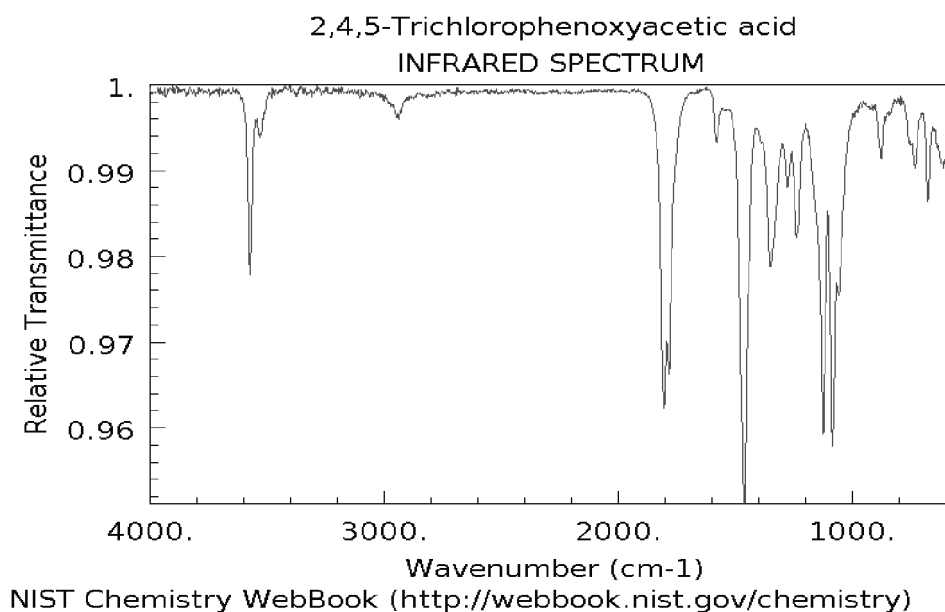


FIGURA 9. Espectro en el infrarrojo de la sustancia naranja.

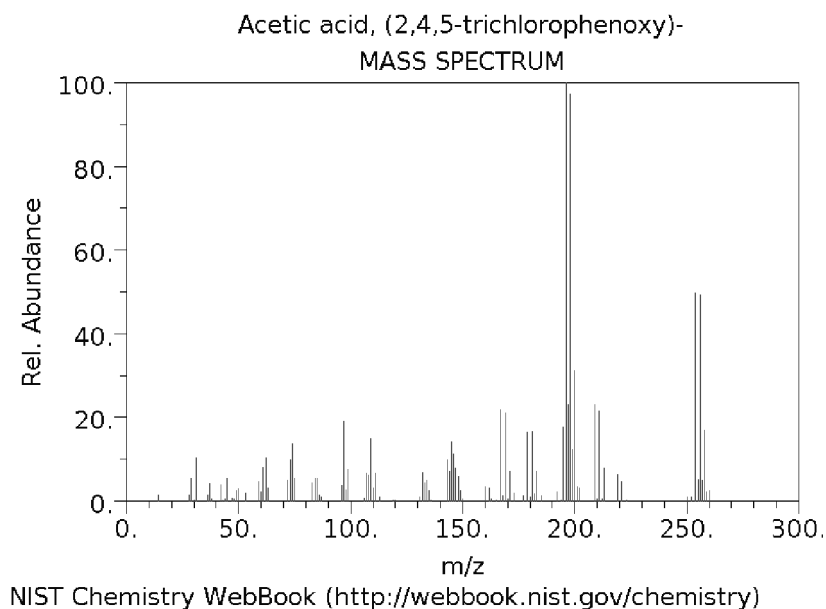
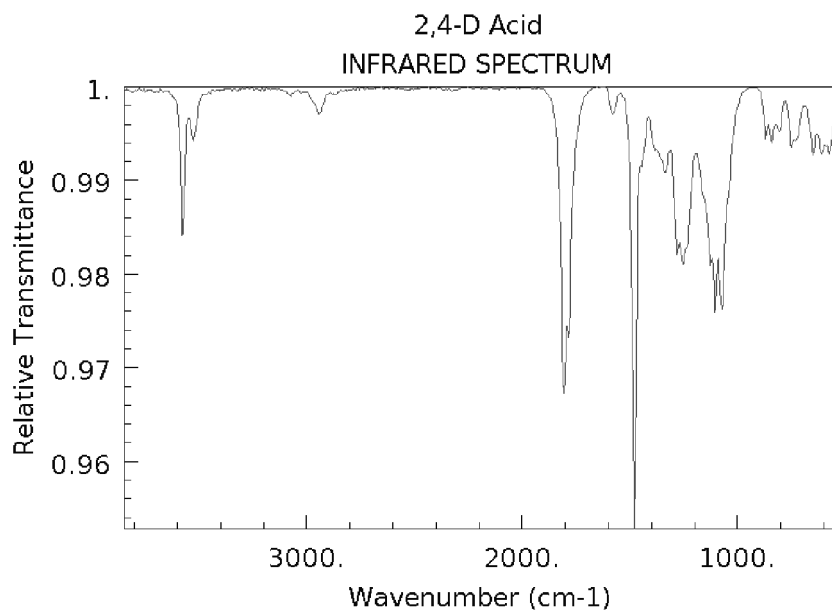
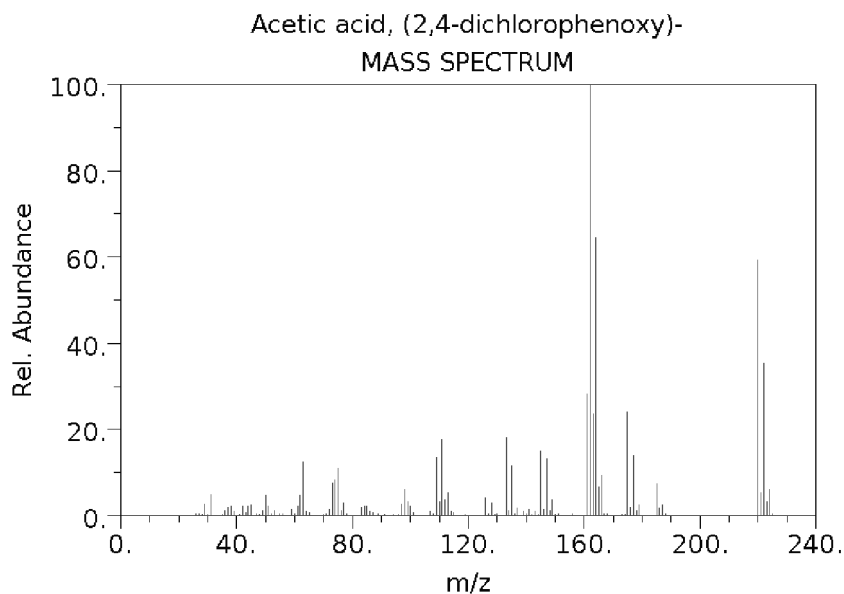


FIGURA 10. Espectrometría de masas del agente naranja.



NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

FIGURA 11. Espectro infrarrojos del 2,4-D del agente naranja.



NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

FIGURA 12. Espectro de masas del 2,4-D, del agente naranja.

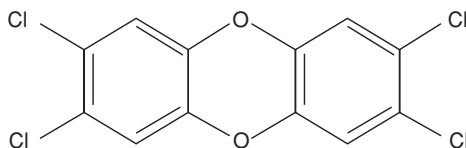


FIGURA 13. Estructura molecular de la dioxina: tetracoloro-dibenzo-dioxina.

Efectos en la capa de ozono

Existen otros compuestos químicos liberados en procesos industriales diversos que contienen grupos clorados, y que liberan dioxinas y carbofuranos a la atmósfera, y que son tóxicos para el ecosistema y los seres humanos. Estos agentes tóxicos proceden de impurezas frecuentemente liberadas en incineradoras, papel procesado y su pulpa, de disolventes clorados, plásticos de polivinilos clorados y compuestos químicos clorados (organoclorados). Todos estos agentes tóxicos se hallan en mayor o menor cantidad en la dieta y en la cadena trófica, aire y agua de consumo, donde actúan como alteradores endocrinos, importante capítulo de la Toxicología. Actualmente existe conciencia plena para evitar la liberación de este tipo de compuestos clorados y consiguiente contaminación de los alimentos. Estos compuestos pueden alcanzar y afectar la capa de ozono, disminuyendo esta, con los consiguientes efectos en la biosfera.

Otros herbicidas de interés

Otros agentes tóxicos de interés en este capítulo son: al ácido cacodílico, agente blanco, es el ácido dimetilarsínico, es un herbicida en mezcla aproximada de 4:1, entre el 2,4-D (2,4-diclorofenoxiacético) y el picloram. El picloram, que como herbicida es el ácido 4-amino-3,5,6-tricloropicolínico. El cacodilato de mercurio: $C_4H_{12}As_2HgO_4$, es un agente mercurial. El malatión, insecticida organofosforado, mutágeno causante de efectos genéticos. La vida media es de 8,7 años en seres humanos, e inhiben la acetilcolinesterasa, enzima que actúa sobre la placa motora e impide la liberación de la acetilcolina, neurotransmisor de la motilidad, con parálisis nerviosa y muscular, por ello es un destacado insecticida.

Dioxinas

Son los compuestos clave en el agente naranja. Las dioxinas son compuestos sumamente tóxicos, de elevada vida media, persistentes, y bioacumulativos, es decir, se acumulan en las grasas de los seres vivos, como cerebro y médula ósea, pudiendo ejercer su efecto de forma crónica, durante largo tiempo. Estos son tejidos muy importantes para la vida, el primero para la regulación de las funciones de sistema nervioso, fisiológicas voluntarias y vegetativas, neuroendocrina, intelectuales y de relación, y el segundo responsable de la elaboración del tejido sanguíneo, la celularidad sanguínea, a partir de las células madre.

Su elevada toxicidad es a pequeñas dosis, y tiene efectos en la reproducción. Induce a malformaciones congénitas, abortos y conduce a fetos unidos dos a dos y tres a tres. Conduce a deformaciones y trastornos cancerosos, por tener efectos teratogénicos, mutágenos y carcinógenos en animales y humanos

Se trata por tanto de uno de los compuestos mas significativos para los seres vivos, porque se produce y libera a la biosfera en multitud de procesos industriales y domésticos, la dioxina mas tóxica es la tetracloro-dibenzo-p-dioxina. En piel induce a cloracné.

En Seveso, en el año 1976 la dioxina produjo cloracné, ceguera, quemaduras, defectos de nacimiento en los hijos de nacidos en la población circundante que sufrió los efectos, su vida media es de 6 a 10 años.

Son compuestos que se hallan normalmente en los sujetos sanos a concentración en suero sanguíneo de 20 partes por trillón, mientras que en los habitantes de Seveso se encontró a 1.800 partes por trillón en suero. La incineración produce dioxinas, asimismo en las incineradoras, barbacoas, estufas de leña, incineradoras municipales, se liberan cantidades significativas de dioxinas.

El accidente de la planta petroquímica de Seveso se produjo por rotura de la placa de seguridad, en la elaboración de 2,4,5-TCP con impurezas de 2,3,7,8-TCDD, liberándose una nube muy tóxica de los productos implicados.

Se estima que en el accidente de Seveso se liberó con la nube de gas, una cantidad aproximada de dioxina de 2 Kg. Las primeras medidas fueron limitar y aislar la zona y evacuar la población, prohibición de los alimentos agropecuarios circundantes, recogida de varios centímetros de suelo y su incineración. La cantidad, actividad biológica, persistencia y bioacumulación, son las cualidades que deben tenerse en cuenta en una intoxicación. Estas cualidades en las dioxinas, pueden hacerlas altamente peligrosas en función de su concentración. Posteriormente debe hacerse un diagnóstico del ambiente afectado y de los productos liberados.

Después de un accidente y agresión al medio natural se requiere una actuación armoniosa conjunta de todos los implicados, un entendimiento claro y constructivo para un desarrollo social y humano, y la restauración de las condiciones anteriores, y la cooperación en todos los ámbitos posibles sociales y políticos.

Control toxicológico y ecotoxicológico

Se aplican ensayos homologados de garantía de calidad, a vertidos, residuos, efluentes, tierra contaminada, aguas superficiales y freáticas, etc. Mediante protocolos legalmente establecidos. La tierra se somete a lixiviación. Se determina el efecto tóxico de las sustancias peligrosas vertidas y establece su CE_{50} (Environmental Concentration) y DL_{50} (Dosis Letal) con diversos ensayos. En la figura 12 se representan los ensayos más frecuentes para establecer la toxicidades, según normas ISO/EN 17.025 más frecuentes en marcha en el Área de Toxicología Ambiental del Instituto de Salud Carlos III

El ensayo que utiliza la lombriz de tierra (*Eisenia foetida*, figura 16), indicador biológico del medio ambiente terrestre, se aplica para determinar la toxicidad aguda de muestras contaminadas y agentes químicos de diversa índole, en dos tipos de ensayos: a). Por contacto sobre papel de filtro (método OCDE 1984, prueba 207); y en suelo artificial (Real Decreto 363/1995, anexo 5, parte C12) que se fundamenta en la absorción oral o cutánea, y se determina la CL_{50} .

BIOENSAYOS

ALGAS (*Scenedesmus subspicatus*).

DAPHNIAS (*Daphnia magna*).

PECES (*Brachydanio rerio*, *Oryzias latipes*).

LOMBRICES DE TIERRA (*Eisenia foetida*).

INSECTOS (*Parasarcophaga argyrostoma*.

(*Musca vetustissima*).

(*Aphodius*).

ENSAYOS TOXICOLÓGICOS

ENSAYO LÍMITE EN EL RATÓN (UP AND DOWN)

ENSAYO LÍMITE EN LA RATA

* Algunos Ensayos según normativa ISO/EN 17.025; y otros aconsejados por la OCDE y UE en marcha en nuestro laboratorio.

FIGURA 14. Tipos de ensayos ecotoxicológicos.

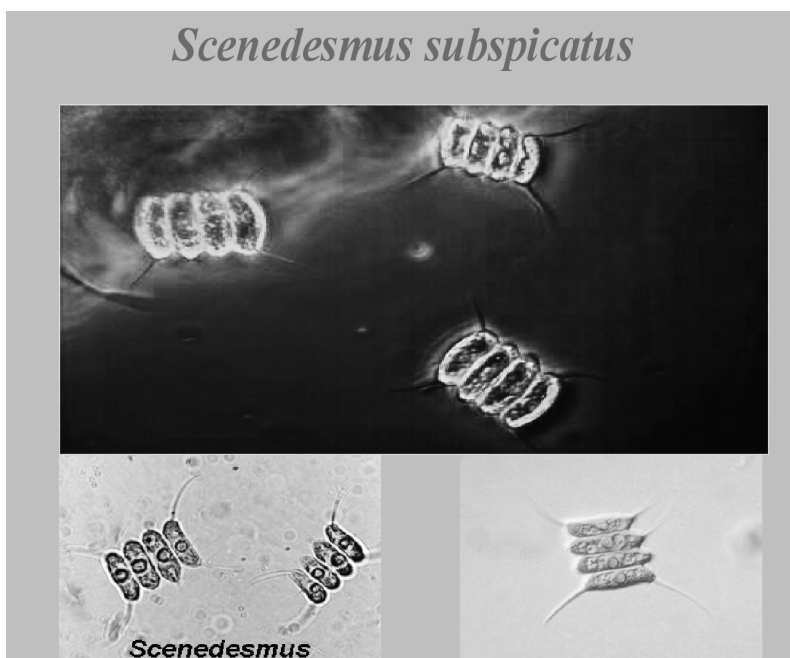


FIGURA 15. Alga *Scenedesmus subspicatus* utilizada en el ensayo de toxicidad aguda de compuestos, residuos, vertidos, lixiviados.

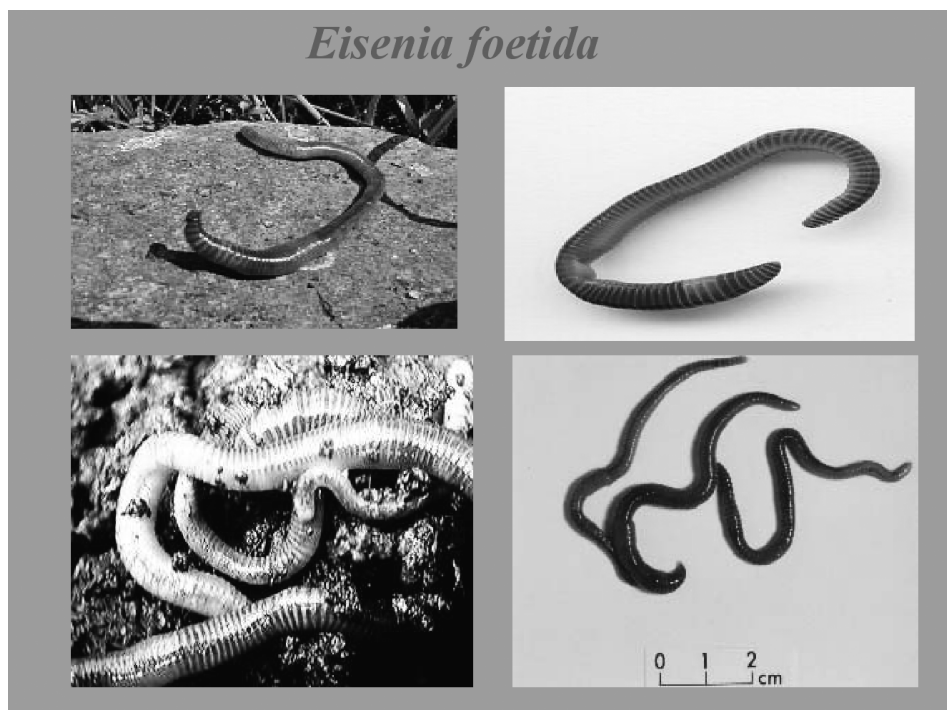


FIGURA 16. Lombriz de tierra *Eisenia foetida* aplicada para ensayos de toxicidad sobre papel de filtro y en tierra.

El ensayo en *Daphnia* utiliza la *D. Magna* (figura 17), crustáceo de agua dulce, utilizado como bioindicador de medio acuático, para compuestos de naturaleza diversa, y se valora la mortalidad después de su exposición a diversas concentraciones de las muestras durante 24 y 48 horas estableciéndose su CE_{50} (ISO 6341:1996/Cor.1:1998).

En peces se determina la CL_{50} en condiciones definidas (procedimiento estático) las concentraciones a las cuales una sustancia es letal para el 50 % de la población de ensayo con *Brachydanio rerio* (figura 18), en periodo de exposición de 96 horas (Ensayo ISO 7346-1: 1996).

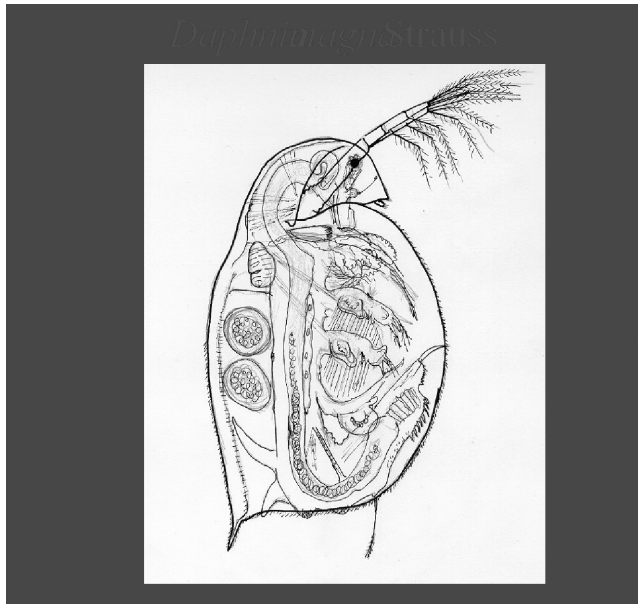


FIGURA 17. *Daphnia magna* Strauss, utilizada en ensayos homologados de garantía de calidad para establecer la toxicidad de compuestos y sus mezclas, lixiviados.

Brachydanio rerio

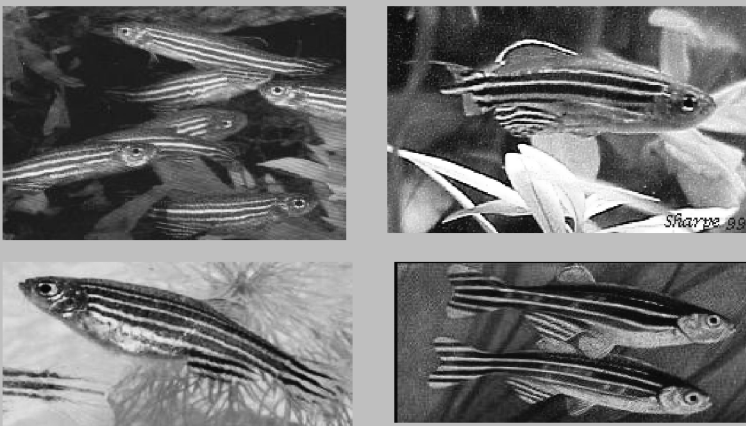


FIGURA 18. *Brachydanio rerio*, Teleosteo, utilizado para ensayos en peces.

Efectos patológicos

Al ser las dioxinas tóxicas, persistentes y bioacumulativas, ejercen su poder tóxico en los tejidos animales y humanos. Sus niveles en las poblaciones y en el medio ambiente en general, y en particular en las regiones industrializadas, han aumentado sensiblemente desde los años setenta, por la utilización intensiva de los plaguicidas clorados y otros productos químicos y sus residuos. El agente naranja que contiene dioxinas ejerce su efecto, y también las incineradoras las liberan a pesar de su avanzada tecnología, no resuelven el problema a largo plazo, se liberan lentamente de las cenizas. Son transportadas a miles e kilómetros por medio de las corrientes de aire y se dispersan globalmente. Todo hombre, mujer y niños del planeta contienen actualmente dioxinas. Están clasificadas como carcinógenas por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Se unen al receptor Ah y afecta a varios genes. En las figuras 7 y 8 hemos representado los efectos mas destacados del agente naranja, y que se deben primordialmente a las dioxinas que contienen.

Las dioxinas se han clasificado como carcinógenos clase 1 por la Agencia Internacional del Cáncer (en humanos). Los efectos sobre el sistema inmune se relacionan con la supresión de la inmunidad humoral y la mediada por células, e incremento de la susceptibilidad a procesos infecciosos y respuesta autoinmune. En el sistema reproductor masculino se han mencionado la reducción del número de espermatozoides, atrofia testicular, reducción del tamaño de los órganos genitales, respuesta hormonal feminizada así como respuesta conductual feminizada. En el femenino se describen disminución de fertilidad, incapacidad de la continuación del embarazo, disfunción ovárica, y endometriosis. Se han señalado efectos sobre el desarrollo por la incidencia de abortos, defectos al nacer, retraso en el desarrollo neurológico y neuroendocrino. Se muestran asimismo como alteradores endocrinos e inhibidores de factores de crecimiento, alterando el metabolismo de las hormonas esteroideas y sus receptores (andrógenos, estrógenos y glucocorticoides), hormonas tiroideas; insulina; vitamina A; TGF-a y TGF-b; TNF-a; IL-1b; c-Ras, etc. Presentan toxicidad en órganos sistémicos: hígado, páncreas, bazo, timo, piel y otros órganos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ALLSOPP, M.; ERRY, B.; STRINGER, R.; JOHNSTON, P. AND SANTILLO, D.;(2000) Recipe for disaster: A review of persistent organic pollutants in food. Greenpeace Research Laboratories. ISBN 90-73361-63-X.
- (2) ARNOLD SCHECHTER, EDITOR.; (1994) Dioxins and Health. New York: Plenum Press.
- (3) ASPELIN, A. L.; (1994) Pesticides Industry Sales and Usage. 1992 and 1993 Market estimates. Washington DC.U.S. Environmental Protection Agency, June.
- (4) BUKOWSKY, J. H. AND MEYER, L.W.; (1995) *Simulated air levels of volatile organic compounds following different methods of indoor Insecticide application. Environ. Sci. Technol.*, 29, 673-676.
- (5) LERDA, D. AND RIZZI, D.; (1991) *Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). Mutation Res.*, 262, 47-50.
- (6) MCGREGOR, D. B.; PERTENSKY, C.; WILBOURN, J. AND RICE, J. M.; (1998) *An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. Environ. Health Perspect.*, 106, (Suppl. 2), 755-760.
- (7) MONTAGE, P.; (1990) *Human health effects associated with exposure to herbicides and their associated contaminants – chlorinated dioxins. Washington DC, National Veterans Legal Services Project, April 1990.*
- (8) SWEENEY, M. H. AND MOCARELLI, P.; (2000) *Human health effects after exposure to 2,3,7,8-TCDD. Food Additives and Coontaminants*, 17, 303-316.
- (9) U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (1994); Estimating exposure to dioxin-like compounds. Vol II, Properties, Sources, Occurrence and Background exposures. EPA/600/6-88/005Cb June 1994. External Review Draft. Washington, D.C. U.S.
- (10) WEBSTER, T. AND COMMONER, B.; (1994) *Overview: The dioxin debate. In: Schecter A. (Editor). Dioxin and Health, Plenum Press*, pp 1-32.